

证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2003.03.27

申 请 号： 03108278.5

REC'D 0.1 JUN 2004

WIPO

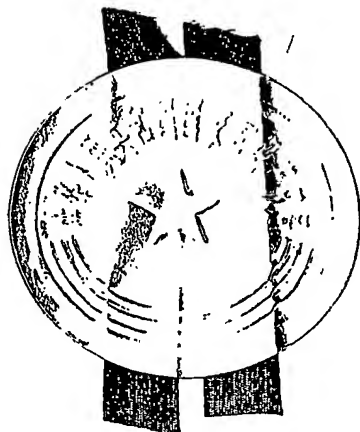
PCT

申 请 类 别： 发明

发明创造名称： N-乙酰氨基葡萄糖在制备治疗和控制物理化学
因素致非特异性炎症的药物中的应用

申 请 人： 中国人民解放军第三军医大学

发明人或设计人： 徐启旺、刘俊康、袁泽涛



**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

中华人民共和国
国家知识产权局局长

王 景 川

2004 年 4 月 20 日

权 利 要 求 书

1、N-乙酰氨基葡萄糖或其药物可接受的盐在制备用于治疗物理、化学因素引起的非特异性炎症的药物中的应用。

2、权利要求 1 的应用，其中所述药物为水剂、酒剂、膏剂、散剂或注射剂型。

3、权利要求 1 或 2 的应用，其中所述药物中 N-乙酰氨基葡萄糖的浓度为 0.1-10%重量。

4、权利要求 1 或 2 的应用，其中所述药物以 1-100000mg/天/75 公斤体重的剂量给药，剂量以活性组分计。

N-乙酰氨基葡萄糖在制备治疗和控制物理 化学因素致非特异性炎症的药物中的应用

技术领域

本发明涉及 N-乙酰氨基葡萄糖和其药物可接受的盐在制备用于治疗物理、化学因素引起的非特异性炎症及控制症状的药物中的应用。

背景技术

引起非特异性炎症的因素种类多样，其中常见的物理因素涉及灼热，曝晒，挤压，冷冻伤，钝性撕裂等；化学因素常见的有强酸、强碱灼伤或石灰烫伤等。机体在上述因素作用下可发生非特异性炎症，表示为局部充血、水肿、分泌渗出增加、疼痛，甚至出现皮肤损伤、坏死，但在局部不能查到特异的感染性病原体，故称为非特异性炎症。非特异性炎症发生的机理在于，正常情况下机体生命活动的各个层次相互协调，正常进行。当物理的或化学的变化因素急骤发生时，可直接破坏组织细胞的结构蛋白等成分，使细胞结构被破坏或引起细胞所处环境的恶化。此时原有的细胞代谢过程仍然延续，从而导致局部环境中乳酸、丙酮酸等三羧酸循环的中间产物堆积，并由于缺乏能量的供应和 H^+ 的堆积，使溶酶体膜的稳定性降低，从而造成对自身细胞一系列的非特异性炎症过程。目前国内外对治疗非特异性炎症尚缺乏有效方法，常采用局部冲洗、湿敷和输液的支持疗法，主要是对抗继发感染，属于保守维持疗法，不能控制和阻止进一步的扩大损伤，因此需要开发新的治疗药物。

本发明人在进行“生物波”理论的研究过程中，建立了生物波动生长模型。经过研究认识到，这种波动有其内在的调节机制：某些化学物质参与生物波动过程的调节，把病态的周期性慢波转变成正常的生理性混沌快波，这类物质被称为促波因子。经分离提纯和鉴定，确定一种促波因子为 N-乙酰氨基葡萄糖。N-乙酰氨基葡萄糖具有一般的

手性药物的特点，又非同于一般的手性药物，而表现出两种对映体的相互转变的自体振荡过程。这种双相性改变赋予 N-乙酰氨基葡萄糖以一种随机性的与体内成分如细胞、亚细胞生物大分子等之间的高亲和力相互作用，从而稳定这些成分的构型、构象，阻止原有不良因素引起的改变继续扩大。

N-乙酰氨基葡萄糖是一种化学试剂，二十世纪九十年代以来陆续被用于治疗牙周炎（W09102530A₁）、微生物感染（WO9718790A₃）、炎性肠病（WO9953929A₁）、角膜疾病（JP10287570A₂）、前列腺肥大（US05116615）等疾病以及美容（JP59013708A₂）、洗发制剂（JP2011505A₂）等。目前尚无人将其用于制备治疗物理、化学因素引起的非特异性炎症和控制症状的药物制剂中。

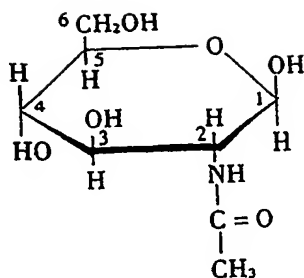
本发明人惊异地发现，N-乙酰氨基葡萄糖及其药物可接受的盐能迅速有效地治疗物理和/或化学因素引起的非特异性炎症和控制症状，并且阻止损伤的进一步扩大，从而完成了本发明。

发明内容

因此，本发明的目的是提供 N-乙酰氨基葡萄糖及其药理学可接受的盐在制备用于治疗物理和/或化学因素引起的非特异性炎症的药物中的应用。

本发明的上述目的是这样实现的：采用 N-乙酰氨基葡萄糖或其药理学可接受的盐作为活性成分，任选地与本领域已知的各种药物赋形剂或载体结合，制备成水剂、酒剂、膏剂、散剂或注射剂型，用于治疗和控制物理和/或化学因素引起的非特异性炎症。

所述的 N-乙酰氨基葡萄糖全名为 N-乙酰基-D-氨基葡萄糖，分子式为 $C_8H_{15}NO_6$ ，其结构式（I）表示如下：



可用于本发明的 N-乙酰基-D-氨基葡萄糖的药物可接受的盐的实例包括但不限于：与无机酸形成的那些盐，如盐酸盐、氢溴酸盐、硼酸盐、磷酸盐、硫酸盐、硫酸氢盐和磷酸氢盐，以及与有机酸形成的那些盐，如柠檬酸盐、苯甲酸盐、抗坏血酸盐、甲基硫酸盐、苦味酸盐、富马酸盐、马来酸盐、丙二酸盐、琥珀酸盐、酒石酸盐、甲磺酸盐和葡萄糖-1-磷酸盐。

在本发明的药物组合物中，N-乙酰氨基葡萄糖或其药物可接受的盐含量一般可为 0.1-10% 重量。

如上所述，N-乙酰氨基葡萄糖或其药理学可接受的盐可以与本领域已知的各种药物赋形剂或载体结合，以制备成例如水剂、酒剂、膏剂、散剂或注射剂型。本发明的药物组合物可以通过各种途径给药，例如注射、口服、局部涂敷、局部清洗，或其组合。

根据药物组合物的剂型选择赋形剂或载体的种类和用量是本领域的公知技术。例如对于肠胃外给药，可以将本发明药物的活性成分 N-乙酰氨基葡萄糖或其药理学可接受的盐溶解或分散于例如注射用水，油性溶剂如脂油等，制成溶液或悬浮液。在肌内或静脉应用时可用稀释剂如注射用 0.9% 生理盐水、灭菌注射用水或 0.5% 盐酸利多卡因稀释，还可再用 5% 葡萄糖溶液或注射用 0.9% 生理盐水进一步稀释。或者，为了制备外敷用的软膏剂，可以使用例如凡士林作为赋形剂。

本发明的包含 N-乙酰氨基葡萄糖或其药理学可接受的盐的药物组合物可以每天单剂量给药或多剂量给药。本发明药物组合物的给药量根据给药对象的年龄、病情、需治疗的症状以及给药方式等而变。

但一般对于体重约为 75 公斤成年病人来说，本发明的药物组合物以每天 1-100000 毫克的剂量给药，优选 10-10000 毫克，以活性组分计。

虽然不希望受特定理论的束缚，但是据信，N-乙酰氨基葡萄糖或其药物学可接受的盐通过调节生物波，促进细胞再分布和稳定不利环境下的溶酶体膜，从而治疗并控制非特异性炎症和阻止损伤的进一步扩大。该化合物几乎没有毒性，克服了激素等药物应用于非特异性炎症治疗所带来的诸多副作用。

具体实施方式

下面结合实施例进一步说明本发明及其有益效果，但是应该明白，这些实施例仅是为了举例说明本发明，而不在任何方面构成对本发明范围的限制。

实施例 1. 式 (I) 化合物的促波试验

1、试验材料和方法：

1.1 样品：式 (I) 化合物纯品。

1.2 试验材料：

菌种：奇异变形杆菌应符合如下生化反应特征：动力(+)、尿素酶(+)、乳糖(-)、葡萄糖(+)、 H_2S (-)、苯丙氨酸脱氨酶(+).

培养基：改良 LB 培养基（组成成分：1% 胰蛋白胨、0.5% 酵母提取物、1% 氯化钠、0.1% 葡萄糖、0.002% TTC、PH7.2-7.4）。

1.3 试验方法：

对照样：在 LB 平板中心点种奇异变形杆菌，37℃ 培养 9 小时；

试验样：在 LB 平板中加入终浓度为 0.5% 的式 (I) 化合物，同法点种奇异变形杆菌，37℃ 培养 9 小时。

2、试验结果及评价：

在对照样中显示出不断向外扩展，间隔 3 小时的同心环；在试验样中，不但形成每隔 3 小时出现的同心环，而且与对照相比，在每条环上显示出许多细小的波动环。

本试验采用生物波波动试验模型，用以研究式(I)化合物的促波作用，结果可见式(I)化合物不仅可以使细菌细胞表现正常的生物波特征，而且使这种波动表现出更加微细的波动方式，表明式(I)化合物对生物波动是有促进作用的。这种促波作用有助于解释式(I)化合物治疗物理和/或化学因素引起的非特异性炎症及其症状控制的机理。

实施例 2. 式(I)化合物的毒理试验

进行式(I)化合物的毒理试验，包括：

- 1、急性毒理试验：包括口服、静脉注射和最大极限量给药试验；
- 2、Ames 试验；
- 3、小鼠骨髓细胞微核试验；
- 4、鼠精子畸性试验；
- 5、小鼠睾丸染色体畸变试验；
- 6、慢性致死试验；
- 7、亚慢性毒性（90 天喂养）试验；
- 8、传统致畸试验；

试验结论表明：式(I)化合物急性毒性试验剂量超过 2g/kg 时，仍未出现急性中毒反应；在长期毒性试验中，最高剂量已达到 1g/kg，经四周试验观察，未出现中毒反应；在生殖试验中，从常规剂量 7mg/kg 喂小鼠，经三次传代，证明式(I)化合物对小鼠受孕、妊娠、分娩、哺乳及仔鼠发育均无影响。这些试验证明式(I)化合物属无毒物质。

实施例 3. 动物试验

1、烧伤试验：

选择 Wistar 大鼠 20 只，随机分为 2 组，即对照组和试验组。两组均采用纱布蒸馏水热捂的办法，造成烧伤模型。对照组动物不进行治疗，试验组动物采用“式(1)化合物”固体粉末敷在局部治疗。结果 3 天后，试验组大鼠有 8 只结痂，而对照组大鼠只有 2 只大鼠结痂，且痂下仍有脓液积聚，两者在烧伤反应上有明显区别。

当用 N-乙酰氨基葡萄糖盐酸盐代替 N-乙酰氨基葡萄糖进行试验时，试验组大鼠有 6 只结痂，创面修复完好，与对照组有显著差别。

2、钝性撕裂动物试验

随机选取昆明种小鼠 30 只，随机分为 2 组，即对照组 10 只和试验组 20 只。两组均采用钝性撕裂的方法，对小鼠后肢的大腿肌肉造成钝性撕裂后组织的非特异性损伤。表现为受伤侧肢体不能自由伸屈和随意运动，局部肿胀，疼痛（不能触摸）。对照组 10 只小鼠正常饲养，试验组给 N-乙酰氨基葡萄糖水溶液，药物浓度为 5% 重量，10 只以腹腔注射，10 只以局部肌肉注射方式给药，注射量均为 1 毫升。结果用药 7 天后，两组之间动物反应不同。对照组动物病变在原有基础上继续发展或维持，有 4 只发展为受伤侧肢瘫痪，并且另有 4 只伸屈功能障碍。试验组小鼠除 1 只瘫痪外（出现于腹腔注射组），其余均可自由地活动。两组相比，差别非常显著。

该试验中当用 N-乙酰氨基葡萄糖硫酸盐代替 N-乙酰氨基葡萄糖时（剂量、给药方法等均同上），得到同上所述相近的结果。试验组有 2 只小鼠出现伸屈功能障碍，2 只受伤侧肢瘫痪，与对照组相比，有较明显差别。

实施例 4. 烧伤治疗试验

在第三军医大学西南医院烧伤科联合研究中，曾选择 10 例烧伤病人，在其自愿情况下对创面使用 N-乙酰氨基葡萄糖无菌散剂，使用剂量根据创面大小不等，连续使用 3 天，从第 4 天起观察，可见创面四周的新生组织不断生出，每天向中心扩张 1-2mm，同时伴随水肿减轻，血管慢慢收缩，分泌物减少。

实施例 5. 外伤治疗试验

收集 8 例外伤患者，多为面部和前臂擦伤。以 N-乙酰氨基葡萄糖少许与凡士林加在一起制成涂膏，浓度为 1 克/10 克，涂在患部，使用剂量根据创面大小不等，连用 3 天。可见面部擦伤创面迅速愈合并且

面部不留疤痕。

实施例 6. 冷冻伤治疗试验

在学员中观察 20 名具有不同程度冷冻伤的患者，试验组采用 N-乙酰氨基葡萄糖 10%重量水溶液局部给药，根据症状和个体情况，给药剂量分别为每日 1 毫升至 10 毫升不等。试验组表现为早期恢复，进而消炎消肿。另 10 名对照组，症状一直持续，红、肿、痛的炎性表现明显。